

MicrobiomicsEHU Research Group

AITOR REMENTERIA, AITZIBER ANTORAN, IDOIA BULDAIN, LEIRE APARICIO-FERNANDEZ, SAIOA CENDÓN, OIER RODRIGUEZ-ERENAGA, LUCIA ABIO-DORRONSORO, NAHIA CAZALIS-BEREICUA, EDUARDO PELEGRI, MAIALEN AREITIO, LEIRE MARTIN-SOUTO, ANDONI RAMIREZ-GARCIA

Laboratorio de Microbiología Fúngica. Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) (España)

✉ aitor.rementeria@ehu.eus

El grupo de investigación MicrobiomicsEHU de la Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) lleva más de 25 años estudiando las infecciones micóticas, cuya incidencia está aumentando a nivel mundial afectando a millones de personas, principalmente inmunodeprimidas, con tasas de mortalidad que suelen superar el 50%. Esta elevada mortalidad se debe a varios factores como la enfermedad de base de los pacientes, la virulencia de los propios hongos, el retraso diagnóstico debido a una falta de métodos rápidos, específicos y sensibles de detección y el aumento preocupante de las resistencias a los antifúngicos utilizados en los tratamientos.

Nuestras investigaciones se centran en el estudio de las bases celulares, moleculares y genéticas implicadas en la génesis y desarrollo de diferentes enfermedades fúngicas. Estos estudios se realizan con un enfoque multidisciplinar y aplicado, para lo que utilizamos diferentes técnicas "ómicas", moleculares, inmunológicas y bioquímicas, y el uso de plataformas bioinformáticas para el análisis de datos. Este uso de técnicas de biología molecular nos permite estudiar la virulencia, la resistencia a los antifúngicos y otros factores relevantes de los hongos en su interacción con el hospedador y el medio ambiente.

Entre las técnicas moleculares empleadas en estos estudios nos gustaría indicar algunas. En primer lugar, realizamos estudios transcriptómicos, mediante RNAseq o con el uso de microchip de expresión de genoma completo, confirmando los resultados obtenidos por otras técnicas como la RT-qPCR o Western Blot (WB). Los diferentes genes detectados y seleccionados con las técnicas anteriores por su implicación en la virulencia se estudian



Miembros del grupo MicrobiomicsEHU.

generando mutantes mediante la tecnología CRISPR-Cas9, y caracterizándolos mediante técnicas fenotípicas, genotípicas, proteómicas, y transcriptómicas. Posteriormente, realizamos estudios de virulencia de estas cepas mutadas en diferentes modelos tanto animales (*Mus musculus* y *Galleria mellonella*) como de líneas celulares. Por otro lado, también estudiamos las proteínas más relevantes implicadas en la interacción con el hospedador detectadas mediante diferentes técnicas inmunoproteómicas como WB en una y dos dimensiones, e identificando las proteínas más interesantes mediante LC-MS/MS (*Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*).

Centramos nuestros esfuerzos principalmente en el estudio de las especies fúngicas *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Candidozyma (Candida) auris* y especies de los géneros *Scedosporium/Lomentospora*, todas ellas incluidas en la lista de patógenos fúngicos prioritarios

de la OMS (2022). Entre estos hongos se encuentra el patógeno de transmisión aérea más frecuente entre los hongos filamentosos, *A. fumigatus*. En esta línea, nuestro propósito es completar los vacíos del conocimiento sobre esta especie, conocer mejor las características de este hongo, su plasticidad genética y sus capacidades de virulencia. Además, analizamos las resistencias a antifúngicos y cómo *A. fumigatus* puede desarrollarlas.

Los hongos de los géneros *Scedosporium/Lomentospora* están asociados a infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos y son de especial relevancia por su impacto en pacientes con fibrosis quística (pFQ), donde representan los segundos hongos filamentosos más prevalentes, solo por detrás del género *Aspergillus*. En estos pacientes, la colonización del tracto respiratorio puede volverse persistente y derivar en síndromes clínicos graves cuyo tratamiento es especialmente complejo

debido a la elevada resistencia de estos hongos a los antifúngicos disponibles. Ante la limitada disponibilidad de herramientas, trabajamos en la identificación de nuevas dianas diagnósticas y terapéuticas. A partir de extracto antigénico de *Scedosporium boydii* hemos desarrollado diferentes sistemas diagnósticos: una plataforma ELISA y un test serológico rápido tipo DIA (*Dot Immunobinding Assay*) que permiten monitorizar la respuesta humoral específica frente a *Scedosporium/Lomentospora*, en menos de 15 minutos en el segundo caso. Actualmente, continuamos profundizando en la caracterización de antígenos específicos e investigando nuevas moléculas clave que puedan contribuir a mejorar las herramientas serológicas disponibles.

Nuestro grupo también lleva varios años investigando dos especies fúngicas clínicamente relevantes como *C. albicans* y *Cz. auris*. Por ejemplo, estamos realizando estudios sobre la resistencia intrínseca de *Cz. auris* frente a diversos tipos de estrés, tanto ambientales como inducidos por tratamientos antifúngicos. Finalmente, estamos especialmente interesados en la relación de *C. albicans* en el desarrollo y la progresión de procesos cancerosos. Hemos demostrado que la respuesta inflamatoria inducida por *C. albicans* es capaz de promover un fenotipo más agresivo en las células de melanoma o de cáncer colorrectal (CCR). Paralelamente, comparamos el papel de *C. albicans* en comparación con otras levaduras asociadas a una microbiota intestinal saludable, como *Saccharomyces cerevisiae*, analizando su influencia en el desarrollo de metástasis.

Todos estos estudios anteriores nos ayudan a conocer mejor la biología de estos hongos, nos permiten detectar dianas para el desarrollo de nuevos antifúngicos o desarrollar técnicas para su diagnóstico rápido y específico. Los resultados obtenidos pueden tener gran relevancia para mejorar el pronóstico de los pacientes infectados y así poder disminuir la mortalidad asociada a las mismas.

En cuanto a nuestras colaboraciones, participamos activamente en grupos de

trabajo internacionales, como el de *Aspergillus terreus* y el grupo sobre Infecciones Fúngicas Respiratorias en Fibrosis Quística (*Fungal Respiratory Infections in Cystic Fibrosis*) de la ISHAM (*International Society for Human and Animal Mycology*), siendo este último co-coordinado por uno de nuestros investigadores. Además, mantenemos colaboraciones estables con grupos de investigación de múltiples instituciones en países como Francia, Austria, Estados Unidos, Brasil, Alemania, Suiza y Reino Unido.

Actividades y publicaciones relevantes del grupo en los últimos años

Entre los logros del grupo podemos indicar la organización en 2016 del *5th International Workshop on Scedosporium*. Así mismo hemos publicado los siguientes artículos de investigación y de revisión en los últimos 3 años:

Aparicio-Fernandez L.; Antoran A.; Areitio M.; Rodriguez-Erenaga O.; Martin-Souto L.; Buldain I.; Márquez J.; Benedicto A.; Arteta B.; Pellon A.; Moyes D.L.; Rementeria A.; Ramirez-Garcia A. (2024) *Candida albicans* increases the aerobic glycolysis and activates MAPK-dependent inflammatory response of liver sinusoidal endothelial cells. *Microbes Infect.* 26: 105305.

Areitio M.; Antoran A.; Rodriguez-Erenaga O.; Aparicio-Fernandez L.; Martin-Souto L.; Buldain I.; Zaldibar B.; Ruiz-Gaitan A.; Peman J.; Rementeria A.; Ramirez-Garcia A. (2024) Identification of the most immunoreactive antigens of *Candida auris* to IgGs from systemic infections in mice. *J. Proteome Res.* 23 (5): 1634-1648.

Guruceaga Sierra X.; Perez-Cuesta U.; Martin-Vicente A.; Pelegri-Martinez E.; Thorn H.I.; Cendon-Sanchez S.; Xie J.; Nywening A.V.; Ramirez-Garcia A.; Fortwendel J.R.; Rementeria A. (2024) The *Aspergillus fumigatus maiA* gene contribu-

tes to cell wall homeostasis and fungal virulence. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 14: 1327299.

Martin-Souto L.; Antoran A.; Areitio M.; Aparicio-Fernandez L.; Martin-Gomez M.T.; Fernandez R.; Astigarraga E.; Barreda-Gómez G.; Schwarz C.; Rickerts V.; Hernando F.L.; Rementeria A.; Buldain I.; Ramirez-Garcia A. (2023) Dot Immunobinding Assay for the Rapid Serodetection of *Scedosporium/Lomentospora* in Cystic Fibrosis Patients. *J. Fungi* 9: 158.

Pelegri-Martinez E.; Guruceaga X.; Martin-Souto L.; Abad-Diaz-de-Cerio A.; Rementeria A.; Dominguez-Monedero A.; Gallego M.; Martinez O.; Arana-Arri E.; Aranzamendi M.; Ramirez-Garcia A. (2022) Flexible multiplex PCR to detect SARS-CoV-2, coronavirus OC43 and influenza A virus in nasopharyngeal swab samples. *J. Appl. Microbiol.* 133: 3534-3545.

Santos-Fernandez E.; Martin Souto L.; Antoran A.; Areitio M.; Aparicio-Fernandez L.; Bouchara J.P.; Schwarz C.; Rementeria A.; Buldain I.; Ramirez-Garcia A. (2023) Microbiota and fungal-bacterial interactions in the cystic fibrosis lung. *FEMS Microbiol. Rev.* 47: 1-25

Uribe U.; Yaldebere A.; González O.; Guruceaga X.; Ramirez-Garcia A.; Rementeria A.; Ba BB.; Gaudin K.; Alonso RM. (2022) Study of antifungal agent caspofungin adsorption to laboratory materials. *J. Chromatogr. B* 1188: 123060.